

8

CHIRAL METALLIC CATALYST AND ASYMMETRIC MICHAEL ADDITION REACTION PROCESS OF THIOL

Patent Number: JP2001252567
Publication date: 2001-09-18
Inventor(s): KOBAYASHI OSAMU
Applicant(s): JAPAN SCIENCE & TECHNOLOGY CORP
Requested Patent: JP2001252567
Application Number: JP20000067866 20000310
Priority Number(s):
IPC Classification: B01J31/02; C07D263/22
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new chiral metallic catalyst which shows high yield and superb optical selectivity and can be controlled for chemical reaction under simple and mild conditions and further, effects asymmetric synthesis of thiol in the Michael addition reaction as well as the asymmetric Michael addition reaction process of the thiol using the chiral metallic catalyst.

SOLUTION: The chiral metallic catalyst contains a metallic compound represented by formula (I): $M(OR_f)_4$ (wherein, M is an element of metals and R_f is an alkylsulfonyl group containing fluorine and a chiral prolinol compound represented by formula (II): (wherein, R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are each a hydrocarbon group which may have a substituent group). This chiral metallic catalyst is used for the asymmetric Michael addition reaction process of the thiol.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-252567

(P2001-252567A)

(43) 公開日 平成13年9月18日 (2001.9.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
B 0 1 J 31/02	1 0 3	B 0 1 J 31/02	1 0 3 Z 4 C 0 5 6
C 0 7 D 263/22		C 0 7 D 263/22	4 C 0 6 9
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 C 0 6 9
C 0 7 D 207/08		C 0 7 D 207/08	4 H 0 3 9

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2000-67866 (P2000-67866)

(22) 出願日 平成12年3月10日 (2000.3.10)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成12年3月5日
日本薬学会発行の「日本薬学会第120年会要旨集」に発表

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72) 発明者 小林 修

東京都千代田区猿楽町1-6-6-702

(74) 代理人 100093230

弁理士 西澤 利夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キラル金属触媒とチオールの不斉マイケル付加反応方法

(57) 【要約】

【課題】 収率、光学選択性が良好で、簡便、かつ温和な条件での反応操作が可能とされ、チオールのミカエル付加反応における不斉合成をも可能とする、新しいキラル金属触媒と、これを用いたチオールの不斉ミカエル付加反応方法を提供する。

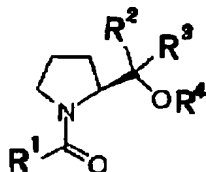
【解決手段】 次式

$M(OR_f)_4$

(式中のMは金属類元素を示し、 R_f は、含フッ素アルキルスルホニル基を示す) で表わされる金属化合物と、

次式

【化1】

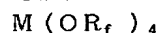


(R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表わされるキラルブ

ロリノール化合物とを含有するキラル金属触媒とし、これをチオールの不斉ミカエル付加反応方法に用いる。

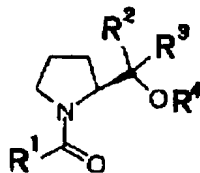
【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式



(式中のMは金属類元素を示し、 R_f は、含フッ素アルキルスルホニル基を示す)で表わされる金属化合物と、次式

【化1】



(R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表わされるキラルプロリノール化合物とを含有することを特徴とするキラル金属触媒。

【請求項2】 金属元素は、 H_f 、 T_i または Zr である請求項1のキラル金属触媒。

【請求項3】 R^1 、 R^2 および R^3 の炭化水素基は、各々、分枝鎖状脂肪族炭化水素基、単環または多環の脂環式炭化水素基もしくは芳香族炭化水素のうちの1種である請求項1または2のキラル金属触媒。

【請求項4】 R^4 の炭化水素基は、脂肪族炭化水素基のうちの1種である請求項1ないし3のいずれかのキラル金属触媒。

【請求項5】 請求項1ないし4のいずれかのキラル金属触媒を用いるチオールの不斉マイケル反応方法であって、前記触媒の存在下に、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物とチオール化合物とを反応させ、チオール付加化合物を不斉合成することを特徴とするチオールの不斉マイケル付加反応方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この出願の発明は、キラル金属触媒とチオールの不斉マイケル付加反応方法に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、良好な収率、光学選択性をもって、脂肪族チオール化合物の不斉付加反応を可能とする、新しいキラル金属触媒と、これを用いてのチオールの不斉マイケル付加反応方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術と発明の課題】天然有機化合物や生理活性物質には硫黄原子を含むものが多いことから、有機合成においてはチオール化合物のマイケル付加反応は、炭素-硫黄結合生成のための有用な手段であると考えられている。

【0003】このマイケル(Michael)付加反応は α 、 β -不飽和カルボニル化合物へのカルボアニオンの求核付加反応であって、アルドール反応とともに、有機合成の

重要な手法とされているものである。

【0004】しかしながら、このマイケル付加反応方法のエナンチオ選択的反応への応用は、従来、そのほとんどがキラルアミンを触媒としたものであって、化学収率、光学選択性の点で、実用的に満足できるものは少なく、また、反応温度として極低温が必要とされており、複雑な触媒構成とその取扱い等がその難点とされていた。

【0005】そこで、この出願の発明は、以上のとおりの従来の問題点に鑑みて、収率、光学選択性が良好で、簡便、かつ温和な条件での反応操作が可能とされ、チオールのマイケル付加反応における不斉合成を可能とする、新しいキラル金属触媒と、これを用いたチオールの不斉マイケル付加反応方法を提供することを課題としている。

【0006】

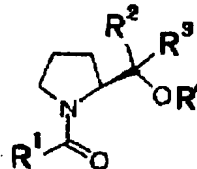
【課題を解決するための手段】この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、次式



(式中のMは金属類元素を示し、 R_f は、含フッ素アルキルスルホニル基を示す)で表わされる金属化合物と、次式

【0007】

【化2】



【0008】(R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表わされるキラルプロリノール化合物とを含有することを特徴とするキラル金属触媒を提供する。

【0009】また、この出願の発明は、第2には、金属元素は、 H_f 、 T_i または Zr である前記のキラル金属触媒を提供し、第3には、 R^1 、 R^2 および R^3 の炭化水素基は、各々、分枝鎖状脂肪族炭化水素基、単環または多環の脂環式炭化水素基もしくは芳香族炭化水素のうちの1種であるキラル金属触媒を、第4には、 R^4 の炭化水素基は、脂肪族炭化水素基のうちの1種であるキラル金属触媒を提供する。そして、この出願の発明は、第5には、前記のいずれかのキラル金属触媒を用いるチオールの不斉マイケル反応方法であって、前記触媒の存在下に、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物とチオール化合物とを反応させ、チオール付加化合物を不斉合成することを特徴とするチオールの不斉マイケル付加反応方法を提供する。

【0010】

【発明の実施の形態】この出願の発明は上記のとおりの

特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0011】この出願の発明が提供するキラル金属触媒は、前記のとおり金属化合物とキラルプロリノール化合物とにより基本的に構成されるものであるが、このうちの金属化合物では、原子価4価の状態となり得る金属、より好適にはHf（ハフニウム）、Ti（チタン）、Zr（ジルコニウム）等の金属が用いられる。なかでもHfが代表的なものとして挙げられる。

【0012】これらの金属元素に結合している含フッ素アルキルスルホニル基については、アルキル基の水素原子の一部もしくは全部がフッ素原子により置換されたフルオロアルキルスルホニル基である。より好適には、 $-SO_2-C_nF_{2n+1}$ ($n \leq 10$) のように表わされるパーフルオロアルキルスルホニル基であることが例示される。その代表的なものとしてはトリフレート基が挙げられる。

【0013】また、キラルプロリノール化合物については、符号 R^1 、 R^2 および R^3 は置換基を有していてもよい炭化水素基であるが、炭化水素としては、より立体的にかさ高い炭化水素基、たとえばtert-ブチル基のような分枝鎖状アルキル基や、シクロアルキル基、アダマンチル基等の脂環式基、あるいはフェニル基、ナフチル基等の芳香族基が好ましいものとして示される。

【0014】一方、 R^4 としては、脂肪族炭化水素基として比較的低炭素数のものが好適である。

【0015】また、キラルプロリノール化合物においては、ピロリジン環にさらに炭化水素やその他の置換基をなしていてもよいことは言うまでもない。

【0016】以上のようなキラル金属触媒は、たとえば、前記の金属化合物とキラルプロリノール化合物とを溶媒中において混合することにより調製される。この際の溶媒は、触媒を用いての合成反応の溶媒としてそのまま使用されてもよいし、別の反応溶媒によって置換されてもよい。

【0017】そして、この発明のキラル金属触媒では、さらに必要に応じて別種の配位子化合物が反応促進化合物と共存していてもよい。キラル金属触媒の調製においては、前記の金属化合物とキラルプロリノール化合物とは、モル比において、たとえば1/10~10/1の割合で使用することができる。

【0018】そして、この発明のキラル金属触媒は、その特徴として、ルイス酸性を有し、マイケル付加反応やアルドール反応等のルイス酸触媒反応において有効に使用され、しかも不斉合成を可能とすることが強調される。

【0019】一般に、ルイス酸に配位子を導入すると、そのルイス酸性は低下し、反応性も低下するが、この発明においては、ルイス酸としての金属化合物は、このものの単位の場合よりも、不斉配位子の存在下において反

応性が加速化されるという特徴を有している。

【0020】チオールの不斉マイケル付加反応方法が特にこの出願の発明において提供される。そして、この不斉合成では、従来、ほとんど報告されていない脂肪族チオールを用いての高い収率、選択性での反応も可能とされる。

【0021】このチオール化合物を用いての不斉マイケル付加反応方法では、チオール化合物は、脂肪族、芳香族、あるいは複素環化合物の各種のものであってよく、また α 、 β -不飽和カルボニル化合物も同様である。

【0022】たとえばこの発明においては、実施例にも説明した不斉マイケル付加反応がその具体例として示される。

【0023】これら例における α 、 β -不飽和カルボニル化合物が、オキサゾリン環や、 α 、 β -不飽和炭素鎖に、さらに炭化水素基をはじめとする各種置換基を有していてもよいことは言うまでもない。

【0024】この発明の反応方法において特徴的なことは、 -5°C ~ 15°C 程度の温和な反応温度条件において、高い収率と高い光学選択性が実現されることである。反応には、適宜に溶媒を用いることができ、またアルデヒド化合物と α 、 β -不飽和カルボニル化合物の使用割合も、たとえばモル比において、1/10~10/1を目安として適宜とすることができる。

【0025】キラル金属触媒の使用量も所望により広範囲に変化させることができる。たとえば1~30mol%とすることが実的に考慮される。

【0026】そこで以下の実施例を示し、さらに詳しくこの出願の発明について説明する。もちろん、以下の例によって発明が限定されることはない。

【0027】

【実施例】<実施例1>アルゴン雰囲気下、 50°C /0.5mmHgで1時間乾燥した H_f (OT_f)₄ (0.04mmol、10mol%)とN-ベンゾイル-2-ジフェニルメトキシメチルピロリジン (0.05mmol、12mol%)、およびMS4A (125mg)のジクロロメタン溶液 (1mL)を室温下1時間攪拌しキラル金属触媒を調製した。次いで反応溶液を 0°C に冷却し、N-クロトノイルオキサゾジノン (0.4mmol)のジクロロメタン溶液 (0.5mL)と、ベンジルメルカプタン (0.42mmol)のジクロロメタン溶液 (0.5mL)を加え、20時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した後、ジクロロメタンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製したところ、3-(3-ベンジルチオブタンノイル)-2-オキサゾリジノンを収率82%光学収率67% eeで得た。光学収率はHPLCにて決定した。

【0028】反応生成物の固定物性値は次のとおりであ

った。

【0029】

【表1】

3-Benzylthiobutanoyloxazolidin-2-one:

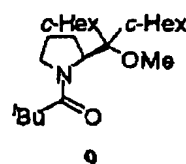
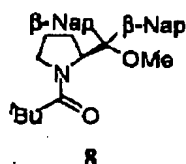
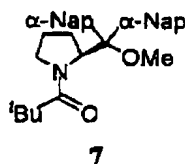
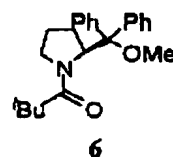
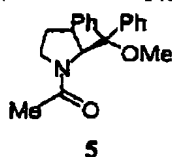
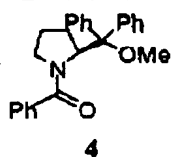
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.33 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.79 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.34-4.40 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 5H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 21.6, 35.2, 42.3, 42.4, 62.0, 126.9, 128.4, 128.8, 138.3, 153.3, 170.9; IR (neat) 2968, 2923, 1778, 1699, 1389, 1224, 1038, 758, 708 cm⁻¹; HPLC (Daicel Chiralcel OD, hexane:i-PrOH = 9:1, Flow rate 1.0 mL/min): t_R = 25 min (minor), t_R = 32 min (major).

【0030】以上と同様にして、次の各種のキラルプロ
 リノール化合物を配位子として反応を行った。配位子4
 は、前記のN-ベンゾイル-2-ジフェニルメトキシメ

チルピロリジンを示している。

【0031】

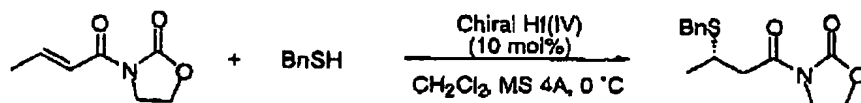
【化3】



【0032】反応の結果を、次の表1に示した。

【表2】

【0033】



Entry	Ligand	Yield (%)	ee (%)
1	4	82	67
2	5	76	60
3	6	82	69
4	7	79	71
5	8	85	69
6	9	82	65

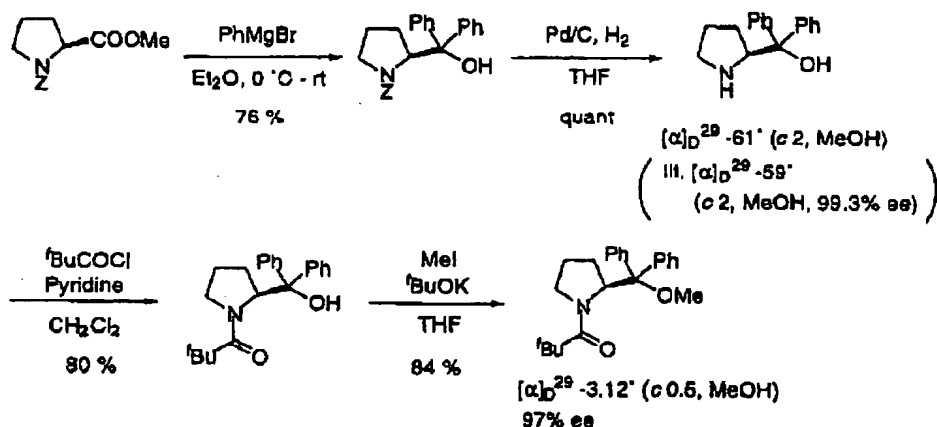
【0034】<実施例2>

(A) 配位子の合成

次の反応式

【0035】

【化4】



【0036】(式中のZは、ベンジルオキシカルボニル基を示している)に従って、(2S)-1-N-ピバロイル-2-(ヒドロキシジフェニルメチル)ピロリジン合成した。

【0037】すなわち以下の手順を採用した。

【0038】

N-(Z)-(2S)-2-(Hydroxy-diphenylmethyl)pyrrolidine:
アルゴン雰囲気下、マグネシウム(300mmol、10eq)のジエチルエーテル溶液(100mL)に、臭化ベンゼン(315mmol、10.5eq)のジエチルエーテル溶液(60mL)を室温下1時間かけて滴下した(この時自然に加熱還流が起こった)。滴下終了後さらに1時間攪拌し、マグネシウムが完全に溶解したこ

とを確認してから、反応溶液を0℃に冷却した。Z-ループロリンメチルエステル(30mmol)のジエチルエーテル溶液(50mL)を30分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。1N塩酸水溶液(200mL)を加え、反応を停止した後ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製したところ、収率83%でN-(Z)-(2S)-2-(ヒドロキシジフェニルメチル)ピロリジンを得た。

【0039】

【表3】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84 (bs, 1H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.54-2.15 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.46 (dt, 1H, $J = 7.7, 10.3$ Hz), 4.95 (dd, 1H, $J = 3.7, 8.8$ Hz), 5.07 (bs, 1H), 5.18 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 7.24-7.41 (m, 15H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 22.9, 29.6, 47.8, 67.4, 81.6, 127.14, 127.15, 127.4, 127.5, 127.7, 127.8, 128.0, 128.1, 128.4, 136.4, 143.5, 146.2, 175.1.

【0040】(2S)-2-(Hydroxy-diphenylmethyl)pyrrolidine:

前記のアミノアルコール(20mmol)のTHF溶液(50mL)に10%パラジウム活性炭(200mg)を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。パラジウム触媒をろ別した後、減圧下溶媒を留去し、ヘキサン

により再結晶したところ白色の結晶として(2S)-2-(ヒドロキシジフェニルメチル)ピロリジンが定量的に得られた。

【0041】

【表4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56-1.73 (m, 4H), 2.88-3.05 (m, 2H), 4.24 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.12-7.31 (m, 6H), 7.48-7.58 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 25.5, 26.2, 46.7, 64.4, 77.4, 125.5, 125.8, 126.3, 126.4, 127.9, 128.2, 145.4, 148.1.

【0042】

(2S)-1-N-Pivaloyl-2-(diphenylmethanol)pyrrolidine:
アルゴン雰囲気下、(2S)-2-(ヒドロキシジフェニルメチル)ピロリジン(5mmol)のジクロロメタン溶液(5mL)を0℃に冷却し、ピバロイルクロリド(10mmol)とピロリジン(10mmol)を加え

1時間攪拌した。水を加え反応を停止した後、ジクロロメタンにて抽出した。抽出液を1N塩酸水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製したところ、収率80%で(2S)-1-N-ピバロイル-2-(ジフェニルメタ

ノール)ピロリジンを得た。

【表5】

【0043】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (s, 9H), 1.32-1.60 (m, 2H), 1.78 (dq, 1H, $J = 7.7, 13.6$ Hz),
1.99-2.10 (m, 1H), 2.68 (dt, 1H, $J = 6.8, 10.3$ Hz), 3.67 (dd, 1H, $J = 7.9, 10.3$ Hz), 4.10
(q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 5.23 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.19-7.33 (m, 6H), 7.40-7.49 (m, 4H);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.5, 27.3, 28.8, 38.9, 48.9, 68.7, 82.2, 126.9, 127.0, 127.6,
127.8, 142.8, 145.6, 179.7.

【0044】(2S)-1-N-Pivaloyl-2-(methoxy-diphenylmethyl)pyrrolidine:

(2S)-1-N-(ピバロイル-2-(ジフェニルメタノール)ピロリジン(2mmol)のTHF溶液(5mL)にtert-ブトキシカルウム(4mmol)とヨウ化メチル(4mmol)を加え、室温下30分撹拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製したところ、収率84%で(2S)-1-N-ピバロイル-2-(メトキシジフェニルメチル)プロリジンを得た。ヘキサンにより再結晶したところ、白色結晶が得られた。

【0045】

【表6】

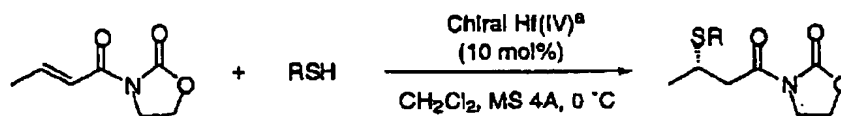
mp 91-92°C; $[\alpha]_D^{25} -3.12$ (c 0.5, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H), 1.24-1.35 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 1H), 2.27 (dt, 1H, $J = 8.4, 11.1$ Hz), 2.96 (s, 3H), 3.51 (ddd, 1H, $J = 3.3, 8.6, 11.1$ Hz), 5.74 (dd, 1H, $J = 4.0, 9.8$ Hz), 7.26-7.45 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.8, 26.0, 28.3, 39.6, 48.4, 52.3, 60.1, 86.7, 127.10, 127.13, 127.4, 127.5, 129.6, 129.8, 140.8, 141.9, 178.3; IR (KBr) 2993, 2963, 2929, 2830, 1958, 1895, 1816, 1741, 1626 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: C, 78.59; H, 8.32; N, 3.99.
Found: C, 78.67; H, 8.42; N, 3.80.

【0046】(B)不斉マイケル付加反応
上記手順により合成された(2S)-1-N-ピバロイル-2-(メトキシジフェニルメチル)プロリジン(配位子6)を用いて、実施例1と同様にキラル金属触媒を調製し、各種チオール化合物を用いて不斉マイケル付加反応を行った。

【0047】その結果を次表に示した。Entry 2においては、収率92%、71% eeの優れた結果が得られていることがわかる。

【0048】

【表7】



Entry	RSH	Yield (%)	ee (%)
1	EtSH	90	67
2	ⁿ BuSH	92	71
3		56	72
4		33	86
5		92	49

^a Chiral Hf(IV) was prepared from Hf(OTf)₄ and ligand 6.

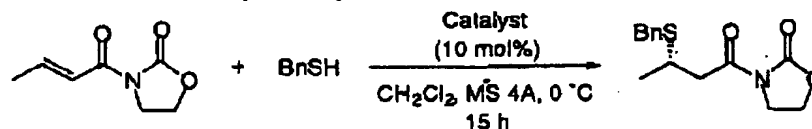
【0049】<実施例3>この発明のキラル金属触媒を用いた場合と、触媒を全く使用しない場合、Hf(OTf)₄のみを用いた場合、さらには配位子のみを用いた場合について反応を行った。

【0050】その結果を次表に示した。Hf(OTf)₄

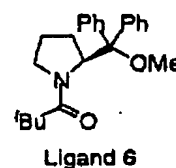
4 のみの反応よりも、配位子を添加したこの発明のキラル金属触媒において反応が加速されていることがわかる。

【0051】

【表8】



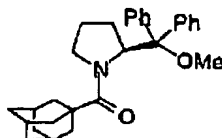
Catalyst	Yield (%)
none	0
Hf(OTf) ₄	58
Ligand 6	trace
Hf(OTf) ₄ + Ligand 6	82



【0052】<実施例4>配位子として、次式

【0053】

【化5】



【0054】で表わされる (2S)-1-N-アダマン

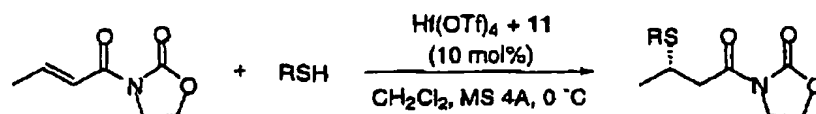
タノイル-2-(ジフェニルメトキシ)メチルピロリジン(配位子11)を用いて不斉合成反応を行った。

【0055】その結果を次表に示した。

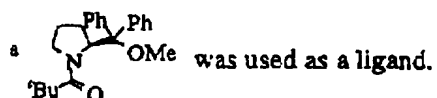
【0056】反応収率は若干低下したもの、光学収率が大きく向上した。このことから、配位子の構造の一部の変換によって立体選択性の向上が図られることが確認された。

【0057】

【表9】



Entry	R	Yield (%)	ee (%)
1	PhCH ₂	53	92 (69) ^a
2	C ₆ H ₉	80	90 (71) ^a
3		41 ^b	93 ^b (86) ^a



^b 15 mol% of chiral hafnium catalyst was used.

【0058】＜実施例5＞実施例4において、チオフェノール (PhSH) と、N原子に Ph-CH=CH-CO-結合するオキサゾリジノン化合物とを反応させたところ、3-フェニルチオ-ブタノイルオキサゾリン-2-オンを、収率73%、43% eeとして得た。

【0059】

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によって、収率、光学選択性が良好で、簡便、かつ温和な条件での反応操作が可能とされ、チオールのマイケル付加反応における不斉合成をも可能とする、新しいキラル金属触媒と、これを用いたチオールの不斉マイケル付加反応方法が提供される。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE02
 BA01 BA10 BB04 BC05
 4C069 AA05 BB02 BB16 CC16
 4G069 AA06 BA21A BA21B BA27A
 BA27B BC50A BC51A BC52A
 BC52B BE19A BE19B BE20A
 BE20B BE22A BE22B BE34A
 BE34B BE36A BE36B BE37A
 BE37B CB57 CB59 DA02
 4H039 CA61 CF10